

RISQUE ANESTHÉSIQUE LIÉ À UNE NEUROPATHIE AUTONOME CARDIAQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

I. VAN CAUWENBERGE (1), J.C. PHILIPS (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : La neuropathie autonome cardiaque est une complication sous-estimée chez le patient diabétique. Elle touche les deux systèmes sympathique et parasympathique et est souvent associée à d'autres complications, autonomiques ou non, ce qui fragilise d'autant plus le patient. Certaines manifestations cliniques autonomes ont une incidence directe sur la morbidité et la mortalité péri-opératoire. Les plus graves consistent en une instabilité tensionnelle majeure, des troubles rythmiques, notamment en relation avec l'allongement de l'espace QT, enfin un risque d'arrêt cardiorespiratoire brutal. Des recommandations sont proposées, en période pré-, per- et post-opératoire, pour limiter l'incidence de ces complications chez le patient à risque. Un dépistage de la neuropathie autonome peut s'avérer utile pour améliorer la prise en charge du patient diabétique soumis à une chirurgie requérant une anesthésie générale.

MOTS-CLÉS : Anesthésie - Chirurgie - Diabète - Complications - Neuropathie autonome cardiaque

INTRODUCTION

Le système nerveux autonome module l'activité électrique et contractile du cœur grâce à l'activité combinée des systèmes sympathique et parasympathique. La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est un trouble du système nerveux autonome rencontré fréquemment chez les patients diabétiques, qu'ils soient de type 1 ou de type 2 (1-3). Dans ses formes les plus avancées, elle est généralement associée à d'autres atteintes autonomes touchant notamment le tube digestif (4, 5) et le système urogénital (5) ainsi que, dans une moindre mesure, le système respiratoire (6). Comme les autres complications du diabète, la prévalence et l'incidence de la NAC dépendent de plusieurs facteurs dont la qualité du contrôle glycémique, la durée de la maladie et, sans doute, des facteurs de prédisposition génétique (3).

La diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est un des premiers signes de NAC, mais passe généralement inaperçue sauf si elle est recherchée spécifiquement dans des tests dynamiques (1, 3, 5, 7-9). Les manifestations cliniques sont une intolérance à l'exercice, une hypotension orthostatique (10), une ischémie asymptomatique avec, éventuellement, la survenue d'un infarctus silencieux du myocarde (11) ainsi qu'un déficit de riposte adrénergique

ANAESTHETIC RISK RELATED TO CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN DIABETIC PATIENTS

SUMMARY : Cardiac autonomic neuropathy is an underestimated complication among diabetic patients. It affects both the sympathetic and parasympathetic systems and is often associated with other, autonomic or not, complications, which make the patient even more frail. Some autonomic clinical manifestations have a direct impact on perioperative morbidity and mortality. The most important ones consist in haemodynamic instability, rhythmic disorders, mainly related to increased QT interval, and finally a higher risk of cardiorespiratory arrest. Recommendations are proposed before, during and after surgery to reduce the incidence of these complications in high risk patients. A screening for autonomic neuropathy may be helpful to improve the management of patients with diabetes who undergo surgery requiring general anaesthesia.

KEYWORDS : Anaesthesia - Surgery - Diabetes mellitus - Complications - Cardiac autonomic neuropathy

au stress. Par exemple, l'atteinte sympathique se caractérise par une absence de variations des taux circulants de noradrénaline aux différentes séquences de l'anesthésie, en particulier lors de l'induction et de l'intubation (12). Une instabilité hémodynamique en cas d'intervention chirurgicale a été rapportée, comme nous le détaillerons ci-dessous (3, 7, 13). Plusieurs travaux font état d'une augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'une NAC, comme l'a bien montré une méta-analyse sur le sujet (14). La prévention et la détection précoce de la NAC apparaissent, dès lors, importantes.

La NAC est une complication fréquente du diabète; sa prévalence varie de 2,4 à 36 % selon les études ayant analysé des cohortes de patients diabétiques (1, 3, 8). Les pourcentages varient en fonction des caractéristiques de la population testée, mais aussi en fonction des tests mis en œuvre pour dépister cette complication. Il apparaît, en effet, que des tests simples permettent de reconnaître la NAC à un stade précoce, par exemple en se basant sur une analyse des variations des espaces électrocardiographiques R-R lors de la respiration forcée ou lors d'un enregistrement Holter de 24 heures (1, 3, 7-9). La NAC peut parfois apparaître dans les premières années après le diagnostic du diabète, surtout dans le diabète de type 2 en raison d'une maladie restée longtemps méconnue. Il est maintenant établi qu'elle ne doit pas être perçue comme une complication tardive ni banalisée, au vu des conséquences qu'elle peut avoir pour la personne diabétique. De ce point de vue, la période

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

chirurgicale représente une situation souvent critique pour le patient diabétique avec NAC.

Cet article a pour but de présenter une brève synthèse des conséquences d'une NAC sur le risque médico-chirurgical d'un patient diabétique et de donner quelques recommandations pratiques en période pré-, per- et post-opératoire.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La NAC est une neuropathie végétative périphérique dont les lésions prédominent sur les fibres nerveuses de petit calibre, peu ou pas myélinisées. Il est classiquement admis que l'atteinte parasympathique précède l'atteinte orthosympathique. Sa pathogénie est complexe (8). Une hypothèse métabolique est communément avancée et fait intervenir l'accumulation de sorbitol dans les cellules nerveuses à l'origine d'un gradient osmotique, d'une augmentation de l'eau intracellulaire et d'un œdème neuronal. Une origine hémodynamique est également proposée, suite à l'activation de la protéine kinase C, responsable d'une vasoconstriction et d'une ischémie neuronale. Le stress oxydatif lié à l'hyperglycémie a été également impliqué, de même que divers mécanismes comme la formation d'immunocomplexes, la réduction du facteur de croissance neuronale, la formation de produits avancés de glycation (AGE). Ces différents mécanismes peuvent contribuer à promouvoir une nécrose cellulaire (8).

PRINCIPAUX RISQUES ANESTHÉSiques

En période périopératoire, trois atteintes de la neuropathie autonome diabétique ont, potentiellement, une grande importance, l'atteinte cardiaque, l'atteinte respiratoire et l'atteinte digestive, chacune pouvant donner des signes spécifiques.

SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

La fréquence cardiaque de base est plus élevée chez les patients diabétiques avec NAC, la différence étant d'environ 10 battements/minute. Cette tachycardie de repos peut s'expliquer par l'atteinte précoce des fibres parasympathiques avec prédominance du système sympathique. Il existe, également, une diminution de la variabilité, spontanée ou provoquée, de la fréquence cardiaque chez ces patients. Dans les cas extrêmes, on parle de tachycardie fixe (2, 8, 14).

L'hypotension orthostatique avec lipothymies, voire syncope, est un signe plus tardif, mais généralement considéré comme grave (15). Elle est la conséquence d'une moindre

élévation des taux de noradrénaline à l'origine de l'inadaptation hémodynamique en position debout (8). Malgré la baisse du débit cardiaque liée à un moindre retour veineux, les résistances vasculaires systémiques n'augmentent pas, en particulier au niveau des membres inférieurs. Cette hypotension est souvent plus marquée en phase post-prandiale en raison de la moindre vasoconstriction dans le territoire splanchnique en cas de neuropathie autonome avancée. La diminution de la volémie effective et la réduction du retour veineux entraînent une chute du volume d'éjection systolique qui, en l'absence de tachycardie réflexe suffisante, s'accompagne d'une réduction du débit cardiaque et, *in fine*, de la circulation cérébrale (16). Ces perturbations sont amplifiées après une période d'alitement prolongée et peuvent être aggravées par la prise concomitante de médicaments vasodilatateurs, deux situations fréquemment rencontrées en anesthésiologie.

La NAC serait également associée à un risque accru de dysfonction ventriculaire gauche, par des mécanismes complexes détaillés récemment (17). Elle augmenterait aussi le risque de mort subite. Cette dernière complication peut être due à des troubles du rythme cardiaque liés à l'allongement de l'espace QT (18,19), même si d'autres étiologies peuvent être invoquées comme un arrêt circulatoire par mise en jeu de réflexes cardiaques, un infarctus du myocarde, voire une apnée du sommeil (voir ci-dessous : signes respiratoires). L'intervalle QT, sous contrôle du système nerveux autonome, serait un marqueur prédictif de l'instabilité myocardique périopératoire (20). L'ischémie myocardique silencieuse et l'infarctus du myocarde sont connus pour être plus fréquents chez les patients diabétiques, en particulier ceux avec neuropathie (2, 3, 8, 13).

SIGNES RESPIRATOIRES

La réactivité bronchique a été décrite comme étant diminuée, normale ou augmentée en présence d'une NAC (6). Lorsqu'elle est diminuée, elle est en relation avec une atteinte de l'innervation vagale bronchique. Cependant, les autres paramètres ventilatoires (volume et débit) ne sont généralement pas modifiés. Il existe aussi une diminution, voire même une absence de réactivité bronchique et du réflexe de toux, par exemple lors de l'instillation trachéale d'acide citrique chez ces patients. Des régurgitations (favorisées par l'atteinte digestive, voir plus loin), avec inhalation, peuvent ainsi passer inaperçues dans la phase per- ou post-opératoire et conduire à des surinfections pulmonaires.

Comme déjà signalé, plusieurs études ont rapporté des cas d'arrêts cardio-respiratoires chez des patients diabétiques avec NAC (12). Un accident hypoxique initial était rapporté dans certaines de ces observations. Il semble que certains patients diabétiques avaient une diminution de leur réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Certaines de ces complications sont probablement en rapport avec des effets résiduels de l'anesthésie. L'utilisation en post-opératoire de morphiniques, connus comme déprimeurs respiratoires, impose une surveillance stricte.

SIGNES DIGESTIFS

La gastroparésie avec retard de la vidange des solides est observée chez de nombreux patients diabétiques (4). Sa physiopathologie est complexe (4). Elle est due à une atteinte parasymphatique (d'où l'effet positif du cisapride ayant une action acétylcholine-like), mais des modifications hormonales interviennent aussi, telles la cholécystokinine et la motiline (d'où l'effet positif de l'érythromycine, agent à action motiline-like).

La gastroparésie est en rapport avec la dénerivation vagale et associe retard de vidange, réduction du péristaltisme, stase gastrique et diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Le plus souvent, elle est asymptomatique. En revanche, les explorations radiologiques, isotopiques ou électrophysiologiques mettent en évidence ce trouble chez près de 20 à 40 % des patients insulino-traités. Cette complication apparaît surtout lors des diabètes anciens et si l'équilibre glycémique est mal contrôlé. De plus, l'hyperglycémie ralentit la vidange gastrique. La gastroparésie augmente le risque de régurgitation à l'induction et en postopératoire.

ÉVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE

La NAC augmente le risque de complications per- et post-opératoires (2, 13). La problématique concerne également les patients diabétiques pour lesquels cette complication n'a pas été diagnostiquée car le risque est augmenté malgré le caractère asymptomatique (21). Ce point fait cependant encore l'objet de discussion (22).

Il n'y a, actuellement, pas de recommandations précises quant à la réalisation systématique, avant une anesthésie générale, de tests d'exploration du système nerveux autonome chez le patient diabétique. Néanmoins, lors de la consultation pré-opératoire, l'anesthésiste doit rechercher les symptômes suggestifs à l'anamnèse et les confirmer par l'examen clinique. La recher-

che par l'interrogatoire de symptômes tels que nausées, gêne gastrique postprandiale, troubles de la sudation, «vertiges» en position debout, voire syncope, et troubles génito-urinaires (dysfonction érectile, dysurie) est importante (2, 3, 5, 8). Des signes de dysautonomie peuvent être confirmés par des tests simples, comme l'étude de la pression artérielle (recherche d'une hypotension orthostatique) et de la fréquence cardiaque (recherche d'une tachycardie fixe) lors du passage de la position couchée à la position debout (1, 3, 7, 8, 15). D'autres manifestations, notamment pupillaires, peuvent aussi être mises en évidence.

En l'absence d'exploration du système nerveux autonome, il est conseillé, par prudence, de considérer tous les patients diabétiques comme étant susceptibles d'avoir une NAC, *a fortiori* s'ils ont une longue durée de la maladie, une histoire de diabète mal équilibré au long cours et/ou la présence d'autres complications diabétiques avancées.

Il est également important de dépister et de corriger toute hypovolémie préopératoire puisque les possibilités d'adaptation de ces patients aux effets hypotenseurs de l'anesthésie ainsi qu'aux saignements en per-opératoire sont altérées. Parmi les facteurs susceptibles de contribuer favorablement à maintenir une situation hémodynamique correcte, citons la poursuite du traitement anti-hyperglycémiant (plus particulièrement l'insuline jusqu'au matin de l'intervention, de façon à éviter que le patient ne soit en hyperglycémie sévère, ce qui contribue à l'hypovolémie), l'optimisation du remplissage vasculaire et le recours à des bas de contention.

En prémédication, les analgésiques centraux sont à éviter en raison d'une diminution de la sensibilité à l'hypoxémie et à l'hypercapnie, comme déjà discuté. En raison de l'atteinte parasymphatique pré-existante, l'atropine n'a pas d'indication aussi formelle que chez le patient non diabétique. L'existence d'une gastroparésie ou d'un reflux gastro-oesophagien justifie l'administration d'un médicament inhibiteur de la pompe à proton (ou d'un anti-histaminique H2) et, éventuellement, d'un procinétique gastrique. De plus, la stase gastrique qui accompagne la gastroparésie impose un jeûne pré-opératoire plus long si l'on veut que l'anesthésie générale démarre avec un estomac vide.

PÉRIODE PER-OPÉRATOIRE

La morbidité et la mortalité cardio-vasculaires en per-opératoire sont multipliées par 2 ou 3

chez le patient diabétique, *a fortiori* en présence d'une NAC (2).

En raison des perturbations de la thermorégulation et du risque d'hypothermie, la surveillance de la température est impérative chez le patient diabétique avec dysautonomie (23). La prévention de l'hypothermie débute dès l'arrivée du patient au bloc opératoire par le recours à un matelas et/ou des couvertures chauffants. L'hypothermie est connue pour abaisser le métabolisme, mais elle diminue aussi la métabolisation des médicaments et retarde la cicatrisation. La gastroparésie justifie parfois la vidange gastrique par sonde préalablement à, ou au début de l'anesthésie générale. La variabilité hémodynamique justifie, pour les interventions majeures, le recours au monitoring de la pression artérielle par voie sanguine. La surveillance de la pression veineuse centrale ou de la pression artérielle pulmonaire bloquée est réalisée après analyse individuelle de chaque cas (12).

La technique anesthésique vise surtout à prévenir les variations brutales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (12). Il faut agir à trois niveaux :

- éviter l'accumulation de sang dans le système veineux capacitif;
- augmenter les résistances vasculaires;
- augmenter le volume sanguin circulant.

A condition d'utiliser une technique de titration, aucun médicament anesthésique n'est formellement contre-indiqué. Tous les curares ont été utilisés sans effets secondaires. L'intubation endotrachéale est la règle en raison du risque d'inhalation bronchique. Du fait de l'atteinte sympathique, elle induit moins de modifications cardio-vasculaires (12). De plus, la réactivité bronchique est, le plus souvent, diminuée. La ventilation contrôlée est préférable lorsque la durée de l'intervention excède une heure, en raison de la diminution de la sensibilité à l'hypercapnie et du risque de dépression ventilatoire. Sous anesthésie générale, les personnes diabétiques peuvent présenter une bradycardie ou une hypotension plus fréquente durant l'induction et une moindre réaction sympathique après l'intubation ou l'extubation (12, 19). La réponse autonome normale de vasoconstriction et de tachycardie n'est pas suffisante pour compenser les effets vasodilatateurs de l'anesthésie, ce qui conduit parfois à des hypotensions sévères.

La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale comportent un risque d'hypotension artérielle. Cependant, ces deux techniques ont été utilisées sans hypotension excessive. Les blocs plexiques ou tronculaires ne sont pas contre-indiqués, mais

doivent tenir compte de la présence d'une éventuelle neuropathie périphérique.

Le risque per-opératoire essentiel est l'instabilité de la pression artérielle (12, 24). Elle peut être liée aux changements de position (par exemple, position inclinée correspondant à un «tilt test»), à une hypovolémie aiguë (en cas d'hémorragie ou de vasoplégie sévère), à une profondeur d'anesthésie excessive, à la ventilation en pression positive intermittente ou à certaines interférences médicamenteuses. Lorsque l'hypotension artérielle persiste malgré le remplissage vasculaire, le recours aux médicaments sympathomimétiques est nécessaire. En raison des anomalies de la libération de la noradrénaline, les sympathomimétiques indirects sont contre-indiqués car inefficaces. L'utilisation de sympathomimétiques directs comme la noradrénaline, la phényléphrine et la dopamine est conseillée. En raison de la possibilité d'une hypersensibilité de dénervation, la réponse à ces médicaments peut être exagérée et s'accompagner d'une hypertension artérielle et d'une tachycardie. Ceci justifie l'utilisation des vasopresseurs sous forme diluée et en injection lente. La surveillance glycémique sera stricte afin de dépister toute hypoglycémie chez les patients sous anesthésie générale. Dans certains cas particuliers, le recours à un monitoring continu du glucose peut s'avérer utile (25).

PÉRIODE POST-OPÉRATOIRE

Le contrôle de la glycémie en post-opératoire est important au vu de la démonstration d'un meilleur pronostic du patient diabétique lorsque la normoglycémie peut être maintenue, notamment en soins intensifs chirurgicaux. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque des techniques de perfusion continue d'insuline visant la stricte normoglycémie fait encore l'objet de débat, comme discuté récemment dans la revue (26). Par ailleurs, diverses complications doivent être évitées et rapidement traitées chez le patient diabétique en période post-opératoire, surtout en présence d'une NAC.

COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

L'anomalie la plus fréquente est la variabilité de la pression artérielle, faisant alterner les épisodes d'hypertension artérielle, parfois expliqués par la douleur ou l'hypersensibilité aux sympathomimétiques, et ceux d'hypotension artérielle, dus aux mécanismes décrits précédemment. Les risques de trouble du rythme cardiaque, de mort subite et d'infarctus du myocarde asymptomatique ont également été décrits (18). Un arrêt cardiaque a été rattaché à un allongement de

l'espace QT (2, 3, 8, 13). En cas de dysautonomie cardiaque sévère, ces complications justifient une surveillance cardio-vasculaire étroite, de préférence en unité de soins intensifs avec un monitoring continu du rythme cardiaque et des paramètres hémodynamiques, en plus de la glycémie (25). Outre la survenue de troubles du rythme cardiaque, le risque non négligeable d'infarctus du myocarde indolore, surtout dans les heures et jours suivant un stress chirurgical important, justifie la réalisation quotidienne d'un électrocardiogramme.

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

Les complications respiratoires sont surtout fréquentes après chirurgie abdominale ou thoracique (12). Dans ces cas, une ventilation post-opératoire de 12 à 72 heures peut être nécessaire. Les patients qui présentent une atteinte neurologique sévère peuvent avoir une dysfonction laryngée avec parésie des abducteurs du larynx favorisant l'obstruction des voies aériennes supérieures et les apnées obstructives du sommeil. Ces dernières pourraient expliquer certaines morts subites. Néanmoins, ce risque persiste même après traitement de l'obstruction des voies aériennes supérieures et s'expliquerait alors plutôt par une instabilité neurovégétative cardiaque. Ces patients doivent être surveillés dans une unité de soins intensifs.

COMPLICATIONS DIGESTIVES

Les nausées et les vomissements sont fréquents. Ils sont traités par des anti-émétiques comme le métoclopramide, la dompéridone, les neuroleptiques (alizapride, halopéridol), ou les agents anti-émétiques centraux de type antagonistes des récepteurs 5-HT₃ («sétrons»). En cas de chirurgie digestive, le volume des sécrétions gastro-duodénales peut être réduit par les médicaments anti-H₂. L'érythromycine, en administration intra-veineuse, améliore la vidange gastrique de la gastroparésie diabétique (4). Ces complications digestives peuvent retarder l'ablation de la sonde gastrique en post-opératoire.

ANALGÉSIE POST-OPÉRATOIRE

Lorsque les analgésiques périphériques sont insuffisants, les morphiniques peuvent être utilisés, mais à dose réduite et sous surveillance ventilatoire étroite. Comme déjà discuté, ces patients ont une réponse diminuée à l'hypoxémie et à l'hypercapnie et le risque d'apnée est accru. Des apnées de type apnée du sommeil, notamment après l'utilisation de morphiniques, peuvent être observées. Pour l'analgésie post-

opératoire, l'injection d'opiacés par voie périmédullaire est probablement à déconseiller, sauf si une surveillance en unité de soins intensifs est instituée. L'analgésie contrôlée par le patient nécessite également une surveillance renforcée.

TROUBLES URINAIRES

La neuropathie autonome diabétique peut également favoriser la rétention urinaire, souvent indolore. Celle-ci peut être à l'origine d'une infection urinaire, complication post-opératoire fréquente, ou même parfois d'une hydro-néphrose contribuant à aggraver l'insuffisance rénale.

CONCLUSION

La NAC est une complication fréquente chez les patients diabétiques. Elle peut se manifester, notamment, par des troubles circulatoires variés dans le décours d'une intervention chirurgicale, avec parfois une grande instabilité hémodynamique et un risque accru de mort subite. Il est, dès lors, important chez les patients diabétiques de suspecter cette complication, dès la mise au point pré-opératoire, pour permettre une meilleure prise en charge en per- et en post-opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— Neuropathie autonome cardiaque diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 498-504.
- Maser RE, Lenhard MJ.— Review : Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 5896-5903.
- Vinik AI, Ziegler D.— Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007, **115**, 387-397.
- Stassen MP.— La gastroparésie diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 509-515.
- Aring AM, Jones DE, Falko JM.— Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician*, 2005, **71**, 2123-2130.
- Piéron M, Scheen AJ, Corhay JL, et al.— Réactivité bronchique chez les patients diabétiques. *Rev Mal Resp*, 1997, **14**, 379-385.
- Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, et al. - Recommandations de l'ALFEDIAM. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diab Metab*, 1997, **23**, 89-99.
- Vinik A, Maser R, Mitchell B, et al.— Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1553-1579.
- Geronoz I, Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— Cardiovascular autonomic neuropathy : an underestimated complication. In : *Clinical implications of Belgian Diabetological Research* (Eds : De Leeuw I, Lefebvre P), Belgian Diabetes Study Group, 2004, 69-81.

10. Purewal TS, Watkins PJ.— Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy : a review. *Diabetic Med*, 1995, **12**, 1992-200.
11. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al.— Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1954-1961.
12. Haberer JP.— Dysautonomie dégénérative et anesthésie. Conférence d'actualisation, 1998, 117-137. http://www.sfar.org/sfar_actu/ca98/Html/ca98_09/98_09.htm.
13. Jermendy G.— Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol*, 2003, **40**, 370-374.
14. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al.— The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1895-901.
15. Purewal TS, Watkins PJ.— Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy : a review. *Diabetic Med*, 1995, **12**, 192-200.
16. Mankovsky BN, Piolot R, Mankosky OL, Ziegler D.— Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med*, 2003, **20**, 119-126.
17. Debono M, Cachia E.— The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes : is it associated with left ventricular dysfunction ? *Autonomic Neuroscience*, 2007, **132**, 1-7.
18. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A.— The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*, 2003, **249**, 125-128.
19. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, et al.— Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 702-707.
20. Usher S, Shaw A.— Peri-operative asystole in a patient with diabetic autonomic neuropathy (Letter). *Anaesthesia*, 1999, **54**, 1125.
21. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al.— Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*, 1989, **70**, 591-597.
22. Keyl C, Lemberger P, Palitzsch KD, et al.— Cardiovascular autonomic dysfunction and hemodynamic response to anesthetic induction in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Anesth Analg*, 1999, **88**, 985-991.
23. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R.— Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology*, 2000, **92**, 1311-1318.
24. Schubert A, Palazzolo JA, Brum JM, et al.— Heart rate, heart rate variability, and blood pressure during perioperative stressor events in abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1997, **9**, 52-60.
25. Radermecker R.P., Magis, D., Selam J.L., Scheen A.J.— Comment j'explore... la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 164-167.
26. Preiser JC, Devos Ph.— Gestion de la glycémie aux soins intensifs. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (Suppl.Synthèse 2007), 51-54.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.